



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 669 129 A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 95102074.2

51 Int. Cl.⁸: **A61K 9/20**, A61K 9/50,
A61K 9/16

22 Anmeldetag: 15.02.95

30 Priorität: 28.02.94 DE 4406424

71 Anmelder: **BAYER AG**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
30.08.95 Patentblatt 95/35

D-51368 Leverkusen (DE)

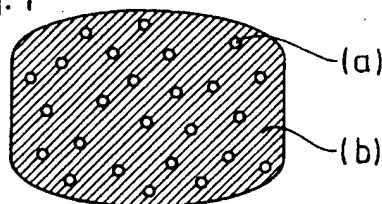
84 Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

72 Erfinder: **Penners, Gunther, Dr.**
Körnerstrasse 6
D-51373 Leverkusen (DE)
Erfinder: **Lustig, Klemens, Dr.**
Krummacherstrasse 179
D-42115 Wuppertal (DE)
Erfinder: **Petersen-von-Gehr, Jörg, Dr.**
Bärendorfer Strasse 74
D-44795 Bochum (DE)

54 Expandierbare Arzneiformen mit kontrollierter Wirkstoffabgabe.

57 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Darreichungsformen mit längerer Magenverweilzeit, bei deren Bereitstellung Mischungen aus lactamgruppenhaltigen Polymeren und carboxylgruppenhaltigen Polymeren verwendet werden, die sich sowohl durch ausgeprägte Quelleigenschaften als auch durch hohe Formstabilität im gequollenem Zustand auszeichnen.

Fig.1



EP 0 669 129 A2

EP 0 669 129 A2

Die vorliegende Erfindung betrifft Mischungen aus Polyvinylactamen und Polyacrylaten bei der Bereitstellung pharmazeutischer Systeme mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung, die sich dadurch kennzeichnen, daß sie in der wäßrigen Umgebung des Magens stark quellen und über längere Zeit im Magen verweilen. Gegebenenfalls kann die Magenverweilzeit des erfindungsgemäßen Systems auch durch zusätzliches

5 Einarbeiten einer gasbildenden Mischung beeinflusst werden, da das entstehende Gas die Dichte des Systems herabsetzt, wodurch es auf den Mageninhalt schwimmt und somit schlecht zum tiefer gelegenen Pfortner gelangen kann.

Die Verabreichung einer Einzeldosis eines Medikamentes, aus der der Wirkstoff über einen verlängerten Zeitraum kontrolliert freigesetzt wird (Retard Formulierung), hat im Vergleich zur Verabreichung einer

10 Anzahl von schnell freisetzenden Einzeldosen zu bestimmten Intervallen den Vorteil, daß über einen verlängerten Zeitraum ein beständiger und einheitlicher Blutspiegel des Wirkstoffes gewährleistet wird. In der Pharmazie sind Retard Formulierungen der unterschiedlichsten Art bekannt. So gibt es beispielsweise Retard Formulierungen, die auf der kontrollierten Erosion einer wirkstoffhaltigen Matrix beruhen oder solche, aus denen ein wasserlöslicher Wirkstoff durch kontrollierte Diffusion durch eine oder mehrere die Formulierung umgebende Polymerschichten freigesetzt wird. In einer anderen retardiert freisetzenden Darreichungs-

15 form beruht die kontrollierte Freisetzung auf eine durch osmotische Wasseraufnahme bedingte Verdrängung einer wirkstoffhaltigen Schicht aus der osmotisch aktiven, mit einer wasserpermeablen Membran umgebenen Darreichungsform. Der Druckausgleich bzw. die Wirkstoff-Freisetzung findet hierbei durch ein Loch in der Membran statt.

Die oben kurz beschriebenen retardiert freisetzenden Darreichungsformen sind jedoch nur für Wirkstoffe anwendbar die effektiv in allen Bereichen des Gastrointestinaltraktes absorbiert werden. Für Wirkstoffe, die auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften oder bedingt durch mikrobiellen Abbau sgn. Absorptionsfenster aufweisen, d.h. nur in bestimmten Bereichen des Gastrointestinaltraktes (GI-trakt) absorbiert werden, sind sie nicht geeignet, weil sie den Magen-Darm Trakt kontinuierlich durchlaufen und ihre

25 Verweilzeit im absorbierenden Teil des GI-traktes somit zu kurz ist, um eine Langzeitwirkung zu gewährleisten. Beispiele für Substanzen, deren Bioverfügbarkeit stark von der lokalen Physiologie im GI-Traktes abhängt und die vorzugsweise in den höheren Darmabschnitten absorbiert werden, sind Ciprofloxacin und Nimodipin. Ciprofloxacin ist in der sauren Umgebung des Magens gut löslich. Im Darm, wo neutrale bis leicht alkalische pH-Bedingungen vorherrschen, kommt es jedoch zur Ausfällung des Wirkstoffes, was die

30 Absorption in den tieferen Darmabschnitten negativ beeinflusst. Nimodipin wird durch die im Colon vorherrschende Bakterien-Flora abgebaut, und kann deshalb nur im oberen Darmbereich effektiv absorbiert werden. Weitere Wirkstoffe, die Absorptionsfenster im oberen GI-Trakt aufweisen sind Captopril und Ranitidin. Wieder andere Wirkstoffe, wie beispielsweise bestimmte Antacida und Pepstatin sind lokal wirksam und können ihre Wirkung nur entfalten, wenn sie am Wirkort, dem Magen, freigesetzt werden.

Im Hinblick auf die obigen Ausführungen wird klar, daß eine große Zahl von Wirkstoffen für herkömmliche Retardformulierungen nicht geeignet sind und daß Bedarf an Systemen besteht, die über längere Zeit im Magen verweilen und dort den Wirkstoff kontrolliert abgeben.

In der Patentliteratur sind unterschiedliche Ansätze zur Verlängerung der Verweilzeit, die auf quellbare oder schwimmfähige Darreichungsformen beruhen, beschrieben.

40 So beschreiben beispielsweise US 3574820 und US 4434153 Tabletten, die im Magen quellen und dadurch so groß werden, daß sie bedingt durch ihre Sperrigkeit den Pfortner nicht mehr passieren können.

Neben der Sperrigkeit wird auch die Herabsetzung der Dichte als Maßnahme zur Verlängerung der Magenverweilzeit genutzt. Darreichungsformen deren Dichte geringer ist als die des Mageninhaltes schwimmen auf und werden somit vom Magenausgang, der sich im unteren Bereich des Magens befindet,

45 ferngehalten. JP 62283919 beschreibt beispielsweise eine Tablette aus einem wirkstoffhaltigen Teil und einem Teil der eine gasbildende Mischung enthält. In Kontakt mit wäßrigen Medien bildet sich Kohlensäure, wodurch die mittlere Dichte der Darreichungsform herabsetzt wird und die Tablette auf dem Mageninhalt aufschwimmt. Die Herabsetzung der Dichte durch Gasbildung wurde auch, wie in EP-A 0235718 beschrieben, bei Granulaten aus einem Wirkstoff und einer gasbildenden Mischung, beschichtet mit einer permeablen dehnbaren Lackschicht, angewandt. Die obengenannten Effekte der Sperrigkeit und Dichtereduktion durch Gasbildung werden auch, wie in der japanischen Patentanmeldung 284093/91 dargestellt, kombiniert eingesetzt.

50

Andere in der Patentliteratur beschriebenen Darreichungsformen sind nicht auf Gasbildung zur Reduzierung der Dichte angewiesen und besitzen bereits durch ihren Aufbau bei der Applikation eine Dichte, die

55 die Schwimmfähigkeit auf dem Mageninhalt gewährleistet. So beschreibt US 3976764 Systeme in den unterschiedlichsten Ausführungsformen, die so aufgebaut sind, daß ein hohler Kern, bzw. ein Kern geringer Dichte mit einer Wirkstoffhaltigen Schicht beschichtet wurde. In Anlehnung daran beschreibt EP 0326816 Darreichungsformen in denen die Herabsetzung der Dichte durch die Verwendung von Strukturelementen

EP 0 669 129 A2

mit Hohlräumen wie Schäume oder Hohlkörper erreicht wird. In US 4167558 werden Darreichungsformen beschrieben, die im wesentlichen aus einer Mischung aus Wirkstoff und gelbildenden Polymeren in einer Kapsel bestehen. Im Magen bildet sich nach Auflösen der Kapsel durch Anquellen der Pulvermischung ein Gelkörper, der noch trockene Pulvermischung enthält. Der Wirkstoff wird im Laufe der Zeit durch Erosion des Gelmantels freigesetzt. Durch weiteres Anquellen des trockenen Kernes wird dabei immer wieder neues Gel gebildet. Die Darreichungsform bleibt solange schwimmfähig bis die ganze Pulvermasse durchfeuchtet ist.

Trotz der Vielfältigkeit der Ansätze zur Verlängerung der Magenverweilzeit stellt sich ihre Umsetzung in praktische Arzneiformen aus den verschiedenen Gründen schwierig dar. Reine Schwimmarzneiformen wie die oben dargelegten Pellets (EP-A-0235718) oder Systeme mit inherenter geringer Dichte (US 3976764, EP-A-0326816 und US 4167558), können nur über längere Zeit im Magen verweilen, wenn der Magen Nahrung enthält. Im nüchternen Zustand verlassen solche Darreichungsformen, bedingt durch ihre relativ geringe Größe den Magen innerhalb kurzer Zeit. Zudem sind die genannten Darreichungsformen mit geringer inherenter Dichte, bedingt durch ihren bezogen auf das Volumen der Gesamtdarreichungsform relativ geringen Wirkstoffgehalt nur für niedrig dosierte Wirkstoffe geeignet. Die in EP 0235718 B1 beschriebenen Granulate sind wiederum nur für wasserlösliche Wirkstoffe anwendbar, was ihren Einsatzbereich stark einschränkt.

Die quellfähigen Tabletten, beschrieben in US 3574820, US 4434153 sowie in der JP 284093/91 kranken an den Eigenschaften der verwendeten Quellmatrix. Eine gute Quellmatrix kann das Vielfache ihres ursprünglichen Gewichtes an Feuchtigkeit aufnehmen. Gleichzeitig muß sie jedoch auch im gequollenen Zustand eine gewisse Formstabilität aufweisen, um der mechanischen Belastung, der sie im Magen unterliegt, stand zu halten. Normale lineare Gelbildner wie modifizierte Cellulosen, Polyoxyethylen und Polyvinylpyrrolidon (PVP), oder auch quervernetzte Polymerisate, beispielsweise auf der Basis von PVP bzw. Polyacrylate zeichnen sich zwar durch gute Flüssigkeitsaufnahme aus, ihre Formstabilität nimmt jedoch wegen des schlechten Verbundes zwischen den hydratierten linearen Polymerketten bzw. vernetzten Polymerpartikeln mit zunehmenden Quellungsgrad stark ab, was zur Erosion bzw. zum Zerfließen der Gelschicht führt. In JP 284093/91 wurde deshalb die Darreichungsform mit einem wasserdurchlässigen, expansionsfähigen Lack überzogen. Dieses Verfahren ist jedoch aufwendig und beschränkt seine Anwendung auf wasserlösliche Wirkstoffe.

Wesentlich bessere mechanische Eigenschaften haben Gele, die als Comprimat, wie in US 3574820 beschrieben, aus völlig vernetzten Polymeren bestehen. Da es sich jedoch bei diesen vernetzten Polymerisaten um neue Hilfsstoffe ohne Zulassung handelt ist ihre Anwendung nicht absehbar.

Es sind auch Beispiele für Gele bekannt, bei denen die zur Gelbildung führende Vernetzung nicht auf kovalente Bindungen, sondern auf physikalisch chemischen Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Polymeren beruht. So beschreibt US 3634584 Gele aus Mischungen aus Carboxyvinylpolymeren und Polyethylenglycol und US 3458622 die Verwendung von Mischungen aus PVP und Carboxyvinylpolymeren bei der Bereitstellung von Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung. Die beschriebenen Gele zeichnen sich jedoch nicht durch eine ausgeprägte mechanische Stabilität aus, was schon daraus hervorgeht, daß sie als Erosionsmatrix für die kontrollierte Freigabe von Wirkstoffen genutzt werden. Zudem weisen diese Gele keine ausgeprägten Quelleigenschaften auf. JP 334292 beschreibt Gele aus amidgruppenhaltigen Polymeren und N-substituierten Lactamen als Enzymträgersysteme. Auch diese Gele sind mechanisch nicht beanspruchbar, da sie sich in größeren Volumina wäßriger Medien auflösen.

Der Stand der Technik belegt im allgemeinen die Schwierigkeit der Bereitstellung von Darreichungsformen mit verlängerter Magenverweilzeit und im besonderen die Schwierigkeit der Verwendung von quellfähigen Darreichungsformen auf der Basis pharmazeutisch akzeptabler Polymere, die im gequollenen Zustand eine hohe Formstabilität aufweisen und bedingt durch ihre Sperrigkeit über längere Zeit im Magen verweilen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Darreichungsformen mit längerer Magenverweilzeit, bei deren Bereitstellung Mischungen aus lactamgruppenhaltigen Polymeren und carboxylgruppenhaltigen Polymeren verwendet werden, die sich sowohl durch ausgeprägte Quelleigenschaften als auch durch hohe Formstabilität im gequollenen Zustand auszeichnen.

Es wurde gefunden, daß Darreichungsformen, die neben Wirkstoff (I), und in der Pharmazie gängigen Hilfsstoffen (II), als Gelbildner Mischungen aus lactamgruppenhaltigen Polymeren (III) und carboxylgruppenhaltigen Polymeren (IV) enthalten, in Medien mit saurem pH-Wert, wie er typischerweise im Magen vorliegt, das vielfache ihres ursprünglichen Gewichtes an Wasser aufnehmen, und im Gegensatz zu Darreichungsformen die vergleichbare Mengen eines herkömmlichen Gelbildners enthalten, zu formstabilen Gelen anquellen. Vorteilhaft ist dabei wenn im Gelbildner die Polymere (III) und (IV) in intensiv gemischter Form vorliegen. Ggf. sind in den Darreichungsformen zudem gasbildende Agentien (V) enthalten.

EP 0 669 129 A2

Die im Gelbildner enthaltenen lactamgruppenhaltigen Polymere (III) sind Verbindungen auf der Basis von Vinylactamen wie Vinylcaprolactam und Vinylpyrrolidon, die bezogen auf die bei der Herstellung eingesetzten Vinylmonomere in Mengen zwischen 20 und 100 Gewichts-%, vorzugsweise jedoch zwischen 80 und 100 Gewichts-% enthalten sind. Besonders bevorzugte lactamgruppenhaltige Polymere im Sinne der Erfindung sind lineare Polyvinylpyrrolidone mit hohem Molekulargewicht, wie sie beispielsweise unter dem Handelsnamen "LUVISKOL K 90®" bzw. "KOLLIDON K 90®" von der BASF vertrieben werden.

Die im Gelbildner enthaltenen carboxylgruppenhaltigen Polymere (IV) sind solchen Polymere mit titrierfähigen Carboxylgruppen, die eine Säurezahl zwischen 50 und 1200 mg KOH / g, vorzugsweise jedoch zwischen 300 und 1000 mg KOH / g Festsubstanz Polymer aufweisen. Die Säurezahl gibt an, wieviel mg KOH zur Neutralisation der in 1 g Polymertrockensubstanz enthaltenen sauren Gruppen notwendig sind. Beispiele solcher Polymere sind Carboxymethylcellulose, Alginate oder synthetische Polymere auf der Basis von Vinylmonomeren wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure.

Besonders bevorzugte lactamgruppenhaltige Polymere im Sinne der Erfindung sind carboxylgruppenhaltige Acrylharze, wie sie von der Röhm Pharma GmbH unter dem Handelsnamen "EUDRAGIT®" vertrieben werden. Besonders bevorzugte Eudragit-Sorten sind "EUDRAGIT L®" und "EUDRAGIT S®".

In den erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind die lactamgruppenhaltigen Polymere (III) und die carboxylgruppenhaltigen Polymere (IV) in einem Mischungsverhältnis zwischen 40:60 und 98:2, vorzugsweise jedoch zwischen 80:20 und 95:5 vorhanden. Die Quelleigenschaften der Darreichungsformen, sowie ihre mechanische Stabilität im gequollenen Zustand wird dabei maßgeblich durch das Mischungsverhältnis der beiden Polymere beeinflusst.

Die intensive Vermischung der Polymere (III) und (IV), die letztendlich wesentlich die guten Quelleigenschaften und die mechanische Stabilität der daraus hergestellten Darreichungsformen bestimmt, kann beispielsweise durch Trocknung von Mischlösungen, die die erfindungsgemäßen Polymere enthalten, gewährleistet werden. Hierbei wird das carboxylgruppenhaltige Polymer in seiner neutralisierten Form vorgelegt, um Gelbildung in der Mischlösung zu vermeiden. Bei einer anderen Methode zur Herstellung von Polymermischungen wird eine Pulvermischung der Polymere, ggf. versehen mit Wirkstoff und / oder anderen in der pharmazeutischen Technologie gängigen Hilfsstoffen wie Schmiermittel, Bindemittel, Füllstoffe usw. mittels geeigneter Verfahren, z.B. Tabletierung, zu Formkörpern gewünschter Geometrie verarbeitet, und dann bei einer Temperatur, die mindestens überhalb der Glaskörper einer der Polymere liegen sollte, über längere Zeit gelagert. Diese Lagerung bewirkt durch Interpenetration der unterschiedlichen Polymere einen intensiven molekularen Verbund.

Hilfsstoffe (II) im Sinne der Erfindung sind solche, die zur Gewährleistung der Herstellbarkeit der Darreichungsformen bzw. ihrer Eigenschaften wie Härte, Abrieb usw. notwendig sind. Hierunter fallen beispielsweise die in der pharmazeutischen Praxis gängigen, dem Fachkunding bekannten Fließverbesserer, Füllstoffe, Schmier- und Bindemittel.

Als Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen (I) gemäß vorliegender Erfindung kommen alle in Frage, welche zur oralen Applikation und zur Retard-Therapie geeignet sind. Voraussetzung ist jedoch, daß es sich hierbei um nicht säureempfindliche Wirkstoffe handelt. Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Darreichungsformen für Wirkstoffe, die ihr Absorptionsfenster im Magen bzw. im oberen Teil des Gastrointestinaltraktes aufweisen wie Ciprofloxacin, Nimodipin, Captopril und Ranitidin, oder aber dort lokal ihre Wirkung entfalten wie bestimmte Antacida. Beispiele solcher Antacida sind Magnesiumhydroxid und Magnesiumtrisilikat.

Als gasbildende Agentien (V) die ggf. zur Erhöhung des Auftriebes eingesetzt werden, kommen alle Substanzen in Frage die in Kontakt mit Wasser bzw. Magenflüssigkeit in der Lage sind, nicht-toxische Gase zu bilden. Beispiele sind Hydrogencarbonate wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat die einzeln, oder in Kombination mit Säuren eingesetzt werden. Beispiele solcher Säuren sind Zitronensäure oder auch Polyacrylate wie sie durch die Firma B.F. Goodrich Chemical GmbH unter dem Namen "CARBOPOL®" vertrieben werden. Das sich bildende Gas wird als Blasen in der hydratisierten Gelschicht eingelagert und trägt so zum Auftrieb der Tablette bei.

Die Verhältnisse der in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthaltenen Mengen Gelbildner (III) und (IV) zu Wirkstoff (I) bzw. Hilfsstoffe (II) unterliegen keinen Beschränkungen. Sie hängen von der Wirkstoff-Dosierung, der Art des Wirkstoffes und dem Aufbau der Darreichungsform ab. Wesentlich ist jedoch, daß die Darreichungsform soviel Gelbildner enthält, daß sie nach Applikation bis zu einer Größe quellen kann, die einen Durchgang durch den Pylorus über längere Zeit verhindert.

Desgleichen kann auch der in den erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthaltene Wirkstoffanteil je nach Art des Wirkstoffes, Grad der gewünschten Retardierung der Wirkstoff-Freisetzung und Ausführungsart der Darreichungsform sehr unterschiedlich sein.

EP 0 669 129 A2

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen sind in den unterschiedlichsten Ausführungsformen wie Tabletten, Kapseln und Granulaten bzw. Pellets herstellbar. Besonders vorteilhaft ist jedoch die Ausführungsform der Tablette. So kann beispielsweise der Wirkstoff, zusammen mit den erfindungsgemäßen Polymeren und ggf. anderen in der pharmazeutischen Technologie gängigen Hilfsstoffen, zu einer homogenen Tablette verpreßt werden. Besonders bevorzugt sind jedoch Systeme in einer Form, in der der Wirkstoff und die Polymere (III) und (IV) räumlich von einander getrennt vorliegen, wie es beispielsweise bei Kern-Mantel Tabletten mit azentrischem, an einer Fläche freiliegenden Kern sowie bei Doppelschicht-Tabletten der Fall ist. Ggf. kann in den Darreichungsformen auch eine gasbildende Mischung eingearbeitet werden, um die quellungsbedingte Verlängerung der Verweilzeit im Magen durch zusätzlichen Auftrieb zu unterstützen.

Die Abbildungen 1 bis 4 zeigen, schematisch als Querschnittszeichnung dargestellt, Beispiele unterschiedlicher Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Darreichungsformen. Abbildung 1 stellt eine Darreichungsform dar, in der der Wirkstoff (a) molekular gelöst, oder aber in disperser Form in einen Gelbildner (b) auf der Basis von Mischungen aus lactamgruppenhaltigen (III) und carboxylgruppenhaltigen (IV) Polymeren eingelagert ist. Der Gelbildner in den dargestellten und unten genannten Ausführungsarten kann zusätzlich zum Wirkstoff gasbildende Agentien (V) enthalten. In der in Abbildung 2 wiedergegebenen Darreichungsform liegen die gelbildende quellfähige Schicht (c), und die den Wirkstoff enthaltende Schicht (d) von einander getrennt, in der Form einer Doppelschicht-Tablette vor. Wie in Abbildung 3 und 4 beispielhaft dargestellt, ist eine räumliche Trennung der beiden Schichten auch mit anderen Ausführungsformen zu erreichen. Je nach Löslichkeit des Wirkstoffes ist die eine oder andere Ausführungsform vorzuziehen. So eignet sich eine Darreichungsform gemäß Abbildung 1 besonders für magensaftlösliche Wirkstoffe, für unlösliche Wirkstoffe sind die anderen Ausführungsformen besser geeignet. Alle Ausführungsformen ist jedoch gemeinsam, daß sie im Magen stark quellen, und bedingt dadurch über längere Zeit im Magen verweilen.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung:

Beispiel 1

Herstellung des Gelbildners und der Quellkörper: Als Grundlage zur Herstellung des Gelbildners dienten Lösungen des Polyvinylpyrrolidons Luviskol K 90® (lactamgruppenhaltiges Polymer) und Eudragit L®, ein Copolymerisat auf der Basis von Methacrylsäure und Methylmethacrylat (carboxylgruppenhaltiges Polymer). 950 g einer 17,5 Gew.-%igen Lösung von Luviskol K 90® in Wasser wurden mit 50 g einer 17,5 %igen, mit Ammoniak auf pH 7 eingestellten wäßrigen Lösung von Eudragit L® vermischt. Die Mischlösung wurde gefriergetrocknet, das erhaltene Lyophilisat gemahlen und auf 500 Mikrometer gesiebt. Aus diesem Material wurden mittels einer gängigen Exzenterpresse bei einer Preßkraft von 10 kN Tabletten mit einem Gewicht von 400 mg und einem Durchmesser von 12 mm hergestellt.

Bestimmung des Quellverhaltens: Die Tabletten wurden in 0,1 N HCl bei einer Temperatur von 37°C inkubiert. Zu bestimmten Zeitpunkten wurden die Tabletten dem Inkubationsmedium entnommen, die anhaftende Flüssigkeit entfernt und das Gewicht der gequollenen Tabletten bestimmt. Der Quellgrad (Qt) zum Zeitpunkt t wurde definiert als der Quotient des Gewichtes der Tablette zum Zeitpunkt t (Wt) und dem Trockengewicht der Tablette (Wo):

$$Qt = Wt / Wo$$

Der Verlauf des Quellgrades der beschriebenen Tablette als Funktion der Zeit ist in Abbildung 5 grafisch dargestellt.

Bestimmung der mechanischen Eigenschaften: Stabile Gele zeichnen sich dadurch aus, daß sie während des Quellvorganges zwar an Volumen zunehmen, dabei jedoch ihre ursprüngliche Form beibehalten (Formstabilität). Zudem reagieren sie auf mechanische Verformung reversibel, und nehmen nach Wegnahme der Verformungskraft ihre ursprüngliche Form wieder ein (hohe Elastizität). Gele der beschriebenen Zusammensetzung zeichnen sich durch hohe Formstabilität und gutes elastisches Verhalten aus.

Vergleichsbeispiel 2

Es wurden Tabletten hergestellt mit der gleichen Zusammensetzung wie in Beispiel 1, wobei die gelbildenden Komponenten jedoch nicht als molekulare Mischung, hergestellt über Lösungen, sondern als reine Pulvermischung verarbeitet wurden. Die Tabletten wiesen in 0,1 N HCl schlechte mechanische Eigenschaften auf. Sie waren stark erosionsempfindlich und lösten sich im Laufe der Zeit vollständig auf.

EP 0 669 129 A2

Eine Bestimmung der Quellgrades (Qt) als Funktion der Zeit, gemäß Beispiel 1 war wegen der nicht ausreichenden mechanischen Festigkeit nicht möglich.

Beispiel 3

Gemäß Beispiel 1 wurden Tabletten mit unterschiedlichen Verhältnissen Luviskol K 90® und Eudragit L® hergestellt und ihr Quellgrad (Qt) gemäß Beispiel 1 nach 24 Std. bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Gew.- Verhältnis Luviskol K 90®: Eudragit L®	Quellgrad Qt nach 24 Std
90:10	10.4
92.5:7.5	12.7
95:5	15.3
96:4	17.2
97:3	18.2
98:2	20.4
100:0	*
*) keine Gelbildung, Tablette löst sich vollständig auf.	

Aus diesen Daten ist ersichtlich, daß sich das Quellverhalten der Gele durch das Verhältnis Luviskol K 90® :Eudragit L® steuern läßt. Die Gele weisen mit zunehmenden Eudragit L®-Gehalt eine zunehmende Formstabilität und Elastizität auf. Gele bilden sich nur aus, wenn beide polymeren Komponenten vorliegen. Reines PVP ist kein beständiger Gelbildner.

Vergleichsbeispiel 4

Aus den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten bekannten Gelbildnern wurden Tabletten mit gleichem Gewicht und Abmessungen wie in Beispiel 1 gepreßt und ihr Quellgrad (Qt) nach 24 Std. gemäß Beispiel 1 bestimmt.

Polymer	Typ	Hersteller	Quellgrad (Qt) nach 24 Std.
Polyoxyethylen	Polyox Coagulant®	Union Carbide	11.7
Carboxymethylcellulose	Tylose C 6000®	Hoechst	*
Hydroxyethylcellulose	Tylose H 10000®	Hoechst	10.3
Polyacrylat	Carbopol 974 P®	B.F. Goodrich	9.4
*) Tablette zerfällt innerhalb einer Stunde			

Die genannten Gelbildner haben alle schlechte mechanische Eigenschaften Sie sind stark erosionsempfindlich und verformen sich bereits bei geringer mechanischer Belastung irreversibel. Dahingegen sind die im Beispiel 3 beschriebenen Gele mit vergleichbarem, oder besserem Quellverhalten (z.B. Gele auf der Basis von 92.5 Teilen PVP K 90 und 7.5 Teilen Eudragit L), erosionsunempfindlich und weisen durch ihre hohe Elastizität bei mechanischer Belastung keine bleibende Verformung auf.

Beispiel 5

Herstellung einer Monoschicht-Tablette gemäß Abbildung 1: Auf einer Exzenterpresse wurden bei einer Preßkraft von 10 kN 12 mm Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

Einsatzstoff	Menge (mg /Tablette)
Ciprofloxacin-HCl	250
Gelmischung hergestellt gemäß Beispiel 1 (Luviskol K 90®: Eudragit L® = 95:5)	229.8
Natriumbicarbonat Pulver	20.2

EP 0 669 129 A2

Die Wirkstoff-Abgabe der Tabletten wurde in einer gängigen Freisetzungsapparatur bestimmt. Innerhalb von 24 Std. setzten die Tabletten in 900 ml 0.1 N HCl bei 37 ° C unter stetem Rühren (75 Umdrehungen pro Minute) den Wirkstoff vollständig frei. Sie nahmen dabei soviel Flüssigkeit auf, daß ihr Durchmesser bei guter mechanischer Stabilität gemäß der bei Beispiel 1 genannten Kriterien 3 cm betrug.

Beispiel 6

Herstellung einer Doppelschicht-Tablette gemäß Abbildung 2: Nach der nachfolgend dargestellten Rezeptur wurden durch Verpressung auf einer Exzenterpresse bei einem Preßdruck von 1.5 Tonnen Doppelschicht-Tabletten mit einem Durchmesser von 12 mm bestehend aus einer Quellschicht und einer

Wirkstoffhaltigen Schicht hergestellt:
Die Wirkstoff-Abgabe der Tabletten wurde in einer gängigen Freisetzungsapparatur der Firma ERWEKA bestimmt. Innerhalb von 7 Std. setzten die Tabletten in 900 ml 0.1 N HCl bei 37 ° C unter stetem Rühren (75 Umdrehungen pro Minute) 90, % des Wirkstoffes linear frei. Die wirkstoffhaltige Schicht löste sich dabei nahezu vollständig auf. Die Quellschicht dahingegen nahm im Laufe der Zeit stark im Volumen zu. Der Durchmesser betrug nach 6 Std. 2 cm, nach 24 Std. 3 cm. Die Gelschicht zeichnete sich auch nach 24 Std. durch gute mechanische Eigenschaften aus. Sie war bei mechanischer Belastung reversibel verformbar und wies keine sichtbare Erosion auf. Bedingt durch Gasbildung durch das in der Gelschicht enthaltene Natriumbicarbonat trieb die Tablette während der Freisetzung an der Oberfläche des Freisetzungsmittels.

Einsatzstoff	Menge (mg /Tablette)
Quellschicht	
Gelmischung hergestellt gemäß Beispiel 1 (Luviskol K 90®: Eudragit L® = 95:5)	340
Carbopol 974 P	34
Magnesiumstearat	10
Eisenoxid rot	2.5
Natriumbicarbonat	34
Wirkstoffhaltige Schicht	
Ciprofloxacin HCl	250
Magnesiumstearat	2.9
Klucel JF® (Hydroxypropylcellulose)	80

Patentansprüche

1. Darreichungsformen mit verlängerter Magenverweilzeit, enthaltend
 - (I) Wirkstoff oder eine Kombination mehrerer Wirkstoffe,
 - (II) andere in der Pharmazie gängige Hilfsstoffe,
 - einen Gelbildner aus einer homogenen Mischung aus lactamgruppenhaltigen Polymeren (III) und carboxylgruppenhaltigen Polymeren (IV) und ggf.
 - (V) gasbildende Zusatzstoffe,
 dadurch gekennzeichnet, daß sie sich in sauren wäßrigen Medien durch ausgeprägte Quelleigenschaften und hohe mechanische Stabilität im gequollenen Zustand kennzeichnen.
2. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gelbildner die lactamgruppenhaltigen und carboxylgruppenhaltigen Polymere (III) und (IV) in molekular gemischter Form vorliegend enthält.
3. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer (III) die lactamgruppenhaltigen Monomere, bezogen auf die bei der Herstellung des Polymeren eingesetzten Vinylmonomere in Mengen zwischen 20 und 100 Gewichts-%, vorzugsweise jedoch zwischen 80 und 100 Gewichts-% enthält.
4. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das lactamgruppenhaltige Polymer (III) ein Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht > 200.000 im Gewichtsmittel darstellt.

EP 0 669 129 A2

5. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das carboxylgruppenhaltige Polymer (IV) eine Säurezahl zwischen 100 und 1200 mg KOH / g Festsubstanz Polymer aufweist.
6. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das carboxylgruppenhaltige Polymer (IV) ein Copolymerisat auf der Basis von Methacrylsäure und Methylmethacrylat, mit einem Verhältnis der freien Carboxylgruppen zu den Estergruppen 1:2, vorzugsweise jedoch 1:1 darstellt.
7. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die lactamgruppenhaltigen Polymere (III) und die carboxylgruppenhaltigen Polymere (IV) in einem Mischungsverhältnis zwischen 40:60 und 98:2, vorzugsweise jedoch zwischen 80:20 und 95:5 vorhanden sind.
8. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die darin enthaltenen Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen (I) ein Absorptionsfenster im Magen bzw. im oberen Teil des Gastrointestinaltraktes aufweisen, oder aber lokal im Magen bzw. oberen Teil des humanen Gastrointestinaltraktes ihre Wirkung entfalten.
9. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Ciprofloxacin, Nimodipin, Captopril, Ranitidin, Ciclosporin, Baclofen, Allopurinol, Furosemid, Cefoxitin, 5-Aminosalicylat oder Moexipril enthalten.
10. Darreichungsformen gemäß Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der darin enthaltene Wirkstoff ein Antacidum wie Magnesiumhydroxid, Magnesiumtrisilikat oder dergleichen ist.

EP 0 669 129 A2

Fig.1

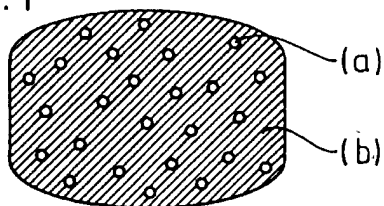


Fig. 2

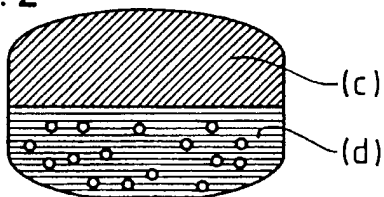


Fig. 3

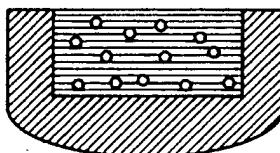
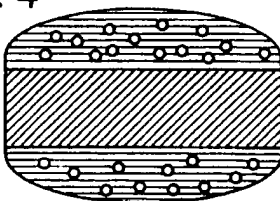


Fig. 4



EP 0 669 129 A2

Fig. 5

